



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平7-508030

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成7年(1995)9月7日

(51) Int.Cl.*	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 45/06	ABL	8415-4C	
9/08	V	9455-4C	
47/32	N	7433-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願平6-503718
(86) (22) 出願日	平成5年(1993)5月12日
(85) 翻訳文提出日	平成6年(1994)11月11日
(86) 国際出願番号	PCT/US93/04505
(87) 国際公開番号	WO93/23082
(87) 国際公開日	平成5年(1993)11月25日
(31) 優先権主張番号	882, 328
(32) 優先日	1992年5月13日
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, CA, JP

(71) 出願人	アルコン ラボラトリーズ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 テキサス 76134-2099, フォート ワース, サウス フリーウェイ 6201
(72) 発明者	デサンティス, ルイス, ジュニア アメリカ合衆国 テキサス 76109, フォート ワース ウィントン テラス ウェスト 2316
(74) 代理人	弁理士 山本 秀策

(54) 【発明の名称】 カルシウムアンタゴニストと公知の抗緑内障薬との組合せを含む眼局所用組成物

(57) 【要約】

カルシウムアンタゴニストおよび眼圧を下降させる化合物を、眼科用組成物中で組合せて緑内障を治療する。カルシウムアンタゴニストは視野の欠損を予防または低減し、眼圧下降化合物は眼圧を正常レベルに維持する。

請求の範囲

1. 微小器官の血管の支持体を増強する化合物と血圧を下降させるまたは制御する化合物との薬理的に有効な組合せを含む、線内降圧薬用の線内所用組成物。

2. カルシウムアンタゴニストと血圧を下降させる化合物との組合せを含む線内降圧薬用の線内所用組成物であって、該カルシウムアンタゴニストの最終組成物濃度が約0.0001wt%と約1.0wt%との間であり、該血圧を下降させる化合物の最終組成物濃度が約0.00001wt%と約10.0wt%との間である、線内所用組成物。

3. アニオン性の無粘性ポリマーをさらに含有する請求項1または2に記載の組成物であって、該アニオン性の無粘性ポリマーの最終組成物濃度が約0.05wt%と約8.0wt%との間である、組成物。

4. ゲル状多糖をさらに含有する請求項1または2に記載の組成物であって、該ゲル状多糖の最終組成物濃度が約0.1wt%と約3.0wt%との間である、組成物。

5. 細かく分割した薬物キャリア物質をさらに含有する請求項1、2、3、または4に記載の組成物であって、該細かく

分割した薬物キャリア物質、BYM 20014, BYM 20064, BN 50149, BN 50175, BN 50394, BRL 3287A, F7777, F7777, F7777, CD 349, CERM 11956, CGP 22442, CGP 26797, CGP 26392, CGP 26727, CGP 32413, CGS 19755, CI 951, CNS 2103, COR 28-22, COR-2707C, COR 3752C, CRE 202, CRE 204, CRE 1005, CS 905, CV 159, D 2503, DHPMS, DHP 218, EQ 1088, F-0401, FCE 24285, FPL 62129, FR 46171, FRC 8411, FRG 8653, GOE 5057, GOE 5584-A, GOE 93007, GYK 46544, HA 1004, HA 1077, HE-3-0346, HOE-166, Hoe 263, HP 408, ICB 2796, KP 873, KT 362, KW 3049, LAS 30356, LAS 30396, LAS 30538, LAS-2077, LCB 2514, LU 49936, MCI 176, MCN 5691, MCN 6186, MCN 6497, MD 260762, MDL 143, MDL 12330A, MDL 16582A, MDL 72587, MJ 14712, MPC 1304, MPC 2101, N 20776, NB 818, NC 1100, NCO 700, NH 2250, NH 2716, NKY 722, NP 252, NZ 105, OPC 13340, P 0285, P 1268, PD 122860, PF 244, PN 200-110, R 71811, Rac 15/2286, Rac-15/2375, RGH 2970, Ro 18-3981, Ro 40-5967, RS 93007, RU 43945, RWJ 22728, RWJ 26899, RWJ 26902, S 312-d, S12968, S11568, S 830327, SA 2572, SA 2985, SA 3212, SC 30552, SD 6080, SKF 96585, SM 6586, SL 85.1016, SQ 31496, SQ 31765, SQ 31727, SQ 32321, SQ 32324, SQ 33351, SR 33537, SR 33805, SUN 5847, SUN 6067, TN 871, TR 2957, UK 51656, UK 52831, UK 55444, W 787, WAS 4208, WAK 269, WY 27589, WY 44644, WY 44705, WY 46822, WY 47324, Y 19638, Y 20835, Y 22516, YC 114, YM 15430-1, YM 16151-4, YS 035, YS 161.

特表平7-508030 (2)

分割した薬物キャリア物質の最終組成物濃度が約0.05wt%と10.0wt%との間である、組成物。

6. 請求項2、3、4、または5に記載の組成物であって、前記カルシウムアンタゴニストの最終組成物濃度が約0.001wt%と約5.0wt%との間である、組成物。

7. 請求項6に記載の組成物であって、前記カルシウムアンタゴニストの最終組成物濃度が約0.01wt%と約2.5wt%との間である、組成物。

8. 請求項2、3、4、または5に記載の組成物であって、前記血圧を下降させる化合物の最終組成物濃度が約0.001wt%と約5.0wt%との間である、組成物。

9. 請求項8に記載の組成物であって、前記血圧を下降させる化合物の最終組成物濃度が約0.01wt%と約2.5wt%との間である、組成物。

10. 請求項2、3、4、または5に記載の組成物であって、前記カルシウムアンタゴニストが以下からなる群より選択される組成物: AE 0047, AHR 5360C, AHR 12234C, AHR 16303B, AHR 16482B, AJ 2615, AJ 3941, AQ-AH-208-Cl, AR 12-456, THB 844-39, Bay-e-6927, Bay-k-8532Q, BBR 2160.

11. 請求項10に記載の組成物であって、前記カルシウムアンタゴニストが、ブプロメジル、ジルチアゼム、エモバミル、フェロジピン、フルナリジン、イスラジピン、リドフラジン、ミオフラジン、エモジピン、ニフェジピン、R-56885、R-56735、およびそれらの薬学的に受容可能な塩からなる群より選択される、組成物。

12. 請求項2、3、4、または5に記載の組成物であって、前記血圧を下降させる化合物が、利尿薬、交感神経作用薬、β-ブロッカー、および血管緊張素インヒビターからなる群より選択される、組成物。

13. 請求項12に記載の組成物であって、前記血圧を下降させる化合物が、ベタキソロール、レボブノロール、ピロカルピン、カルバコール、カルテオロール、アセチルコリンエステラーゼインヒビター、エビネフリン、ジバリルエビネフリン、エーメチルジバリルエビネフリン、クロニジン、パラミノクロニジン、アセタゾラミド、メタゾラミド、エトクソゾラミド、NK927、NK507、AL04414、AL04823、およびAL04862からなる群より選択される、組成物。

14. 請求項13に記載の組成物であって、前記血圧を下降させる化合物が、チモロール、ベタキソロール、レボブノール、カルテオロール、ピロカルピン、カルバコール、NK92

カルシウムアンタゴニストと公知の抗線内降高との組合せを含む眼周所用組成物

7、MX507、AL04414、AL04623、AL04862、エビネフリン、ジビバリルエビネフリン、 $\alpha$ -メチルジビバリルエビネフリン、アブラクロニジン、クロニジンからなる群より選択される、組成物。

15、線内降治療用の、カルシウムアンタゴニストと眼圧を下降させる化合物との組合せを含む薬学的組成物の使用であって、該組成物が約0.0001wt%と約10.0wt%との間のカルシウムアンタゴニスト、および約0.00001wt%と約10.0wt%との間の眼圧を下降させる化合物を含む、使用。

16、請求項15に記載の使用であって、前記組成物が約0.05wt%と約8.0wt%との間のアニオン性凝結剤ポリマーをさらに含有する、使用。

17、請求項15に記載の使用であって、前記組成物が約0.1wt%と約3.0wt%との間のゲル状多糖をさらに含有する、使用。

18、請求項15、16、または17に記載の使用であって、前記組成物が約0.05wt%と10.0wt%との間の細かく分割した高物キャリア物質をさらに含有する、使用。

合物との組合せを含む。この組合せは、視野の欠損を低減または予防すること、およびIOPを正常レベルに低下することに効果がある。さらに、IOPの低下は患者と医者と両方に患者の経過を追跡する簡易な手段を提供する。

本発明の組成物の他の実施態様では、上記の組合せはアニオン性凝結剤(aucosinetic)ポリマー、ゲル状(gelling)多糖、細かく分割した高物キャリア物質(以下に定義)、またはこれらの成分の組合せをさらに含む。これらの添加成分は迅速なそして持続放出を有する組成物を提供する。

#### 発明の詳細な説明

健康にそして機能を正常に維持するために、網膜および視神経線維(ニューロン)は、栄養および酸素の適切な供給を受け、そしてそれらの代謝老廃物および二酸化炭素を取り除かなければならない。これは、これらの組織の微小循環により果たされる。本明細書に用いられる用語「微小循環」は栄養血管を通る血流をいい、栄養、ガス、および老廃物はその血管腔を通過して移動する。眼への血流は、灌流圧(全身血圧からIOPを引いたもの)に依存する。血圧は、部分的には血管内腔の口径により決定される。その口径は血管平滑筋の収縮(血管の緊張)の強度に起因する。血管内腔の口径の減少は血流の減少を引き起こし、それは血管の横断面の直径に関連する。血管収縮(虚血)は、血流における著しい減少の結果、組織への酸素供給が激減する状態である。長期的虚血の結果、

#### 発明の背景

本発明は一般的に眼科の分野に関する。特に、本発明は眼圧(IOP)を下降させる化合物と視野の欠損を予防または低減するカルシウムアンタゴニストとの組合せを用いる線内降の治療に関する。

線内降の根底となる原因は現在分かっていないが、線内降は、正常な視野の減少を伴う視神経への障害で特徴付けられる。潜在的な線内降性の視野の欠損の1つの早期の警告の徴候は、IOPの上昇である。実際、線内降は歴史的に、薬でおよび/または外科的に、上昇したIOPを下降させて治療してきた。しかし、IOPの上昇の結果が必ずしも視野の欠損を引き起こすわけではない；さらに、視野の欠損は正常な範囲内と考えられるIOPのレベルで起こり得る。従って、IOP以外の因子が視野の欠損の発生の決定に役割を果たす。脈絡膜、網膜および視神経線維への栄養血流を制限する微小循環障害もまた障害に含まれる。

#### 発明の要旨

本発明は、線内降および高眼圧症の治療に有用な組成物を提供する。この組成物は、少なくとも1つのカルシウムチャンネルアンタゴニストと少なくとも1つのIOPを下降させる化

組織の壊死または死が生じ得る。視神経のようなニューロン組織の場合、細胞不全状態がニューロンの死に先立って生じ得る。虚血が線内降で起こる視神経線維の死に含まれる場合、その予防によりニューロンを死および機能の喪失から防御し得る。

血管収縮物質は、血管の直径の減少を引き起こすが、血管拡張物質は逆の効果を引き起こす。公知の生体における血管収縮物質は以下である：アンジオテンシンII、ノルエビネフリン、セロトニン、バソプレシン、およびエンドセリン。網膜および視神経に供給する血管の局所性収縮の結果、組織への血流が減少し得、そして血管収縮物質により誘導された著しい血管収縮の結果、虚血を生じ得る。

カルシウムは細胞内プロセスの調節において鍵となる役割を果たす。カルシウムイオンは、細胞外液および細胞内液中に存在し、結合型および遊離型で見出される。カルシウムは、血管平滑筋収縮に関連するアクチン-ミオシン-ATP相互作用を調節する。カルシウムアンタゴニストは電位作用によるチャンネルおよびレセプターチャンネルを阻害し、それにより細胞外カルシウムの細胞中への移動、および血管平滑筋の収縮を妨げることが知られている。いくつかのカルシウムアンタゴニストは血管平滑筋での筋原性活性の阻害を示す。カルシウムアンタゴニストは、血管平滑筋細胞の筋小胞体中のカルシウム流入を減少することにより、虚血性血管収縮を妨げ得る。従って、カルシウムアンタゴニストは、線内降の患

骨に存在し得る病巣および脳神経組織の虚血を治療するのに有利であり得る。

さらに、虚血性血管収縮における問題のほかに、カルシウムは細胞および組織の死に、より直接的な役割を果たす。虚血の間に、カルシウムが細胞外液から細胞内液へ移動する結果、ミトコンドリアによるカルシウムの隔離が起こり得る。さらに、グルタメートゲートのカルシウムチャンネルおよび電位制御のカルシウムチャンネルが、それぞれグルタメートによる活性化、または網膜の神経節細胞の脱分極の間に開き得る結果、細胞質ゾル中のカルシウムを劇的に増加し得る。網膜神経節細胞のカルシウムの過負荷により、細胞の死および神経の退化を生じ得る。虚血において、カルシウムアンタゴニストはミトコンドリアをカルシウムの過負荷から防御し得、ミトコンドリアの超微細構造および機能を維持し得る。興奮性のアミノ酸である、グルタメートは神経毒性に関与があり、網膜神経節細胞の脱分極を引き起こす。しかし、これは神経毒性を引き起こすのに十分ではない。グルタメート誘導性障害に缺く神経細胞の死は、侵されていいる培養中にカルシウムイオンが存在すると観察された。従って、神経細胞および網膜細胞へのカルシウム流入の妨害は、虚血の障害の結果に対する防御を直接的に示し得る。

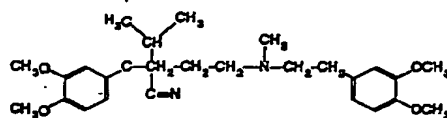
カルシウムアンタゴニストは、細胞の内外間のカルシウムを伝達するチャネルを調節する化合物である。その主要な作用は、細胞へカルシウムが入ることを調節することである。

カルシウムが血管収縮のプロセスに関連するため、カルシウムアンタゴニストはこのプロセスを妨害し得、収縮を調節し得る。血管収縮の程度を減少することにより、カルシウムアンタゴニストは血管拡張(すなわち血管腔の直径の増加)をもたらす。また、カルシウムの流入が細胞に有害であるという点で、カルシウムアンタゴニストはこの状態を改良し得、そして細胞を死から保護し得る。虚血において、カルシウムアンタゴニストはミトコンドリアをカルシウムの過負荷から防衛し得、ミトコンドリアの超微細構造および機能を維持し得る。従って、カルシウムアンタゴニストは、組織が受ける血管収縮性虚血に二重の利点を有し得る。第一に、カルシウムアンタゴニストは血管拡張を引き起こして血流量を増加し、そして虚血状態に対抗し得る；第二に、カルシウムアンタゴニストは虚血状態下で起こるカルシウム過負荷の有害な影響から細胞を保護し得る。10Pを下降させることもまた脳の血流量の増加を促進するので、カルシウムアンタゴニストと10P下降化合物との組合せは、いずれか1つのみよりも広い保護作用を有する。

本発明で有用なカルシウムアンタゴニストは、全ての現在知られているカルシウムアンタゴニスト、特にニューロンおよび/または網膜の血管のカルシウムチャンネルへの選択性を示すカルシウムアンタゴニストを含む。特に、カルシウムアンタゴニストが脳の神経組織のカルシウムチャンネルの封鎖に作用するが、全身の血圧をあまり低下しない場合に、脳の

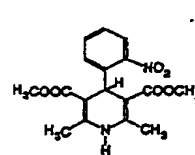
灌流圧を減少しそして脳の血流量を減少する傾向にあるものがよりよい。さらに、心筋の抑制作用を有するこれらのカルシウムアンタゴニストは、これらが心臓への副作用を引き起こす可能性があるのであまり好ましくない。

このようなカルシウムアンタゴニストは典型的に3つの化学的クラスに分けられ得る：ニフェジピン、ニソルグピン、ニモジピン、ニカルグピン、ニトレングピン、およびニルグピンのような1,4-ジヒドロピリジン類；ペラパミル、ブレニラミン、フェニジリン(fenidiline)、ペブリグル、ファリパミル(falipamil)、チアパミル、ガロパミル、およびベンシクラン(bencyclane)のようなアリアルアルキルアミン類；および、ジルチアゼム、シンナリタン、フルナリジン、およびリドフラジンのようなベンゾチアゼピン類(benzothiazepines)。3つの化学的クラスのそれぞれ代表的なカルシウムアンタゴニストを以下の構造(I)から(III)に示す。

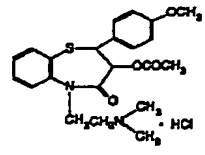


⑦ ペラバミル

(以下余白)



(II) ニフェグピン



(四) ワルチドゼム

好ましいカルシウムアンタゴニストは、(適切であれば以下の)  
アンタゴニストの脱炭酸基体およびラセミ体である。

[illegible]

(以下余白)

## 特表平 7-508030 (5)

[illegible]

最も好ましいのは：ブルフロメジル(blufloxadil)、ジルチアゼム、エモバミル、フェロジピン、フルナリジン、イストラジ

ニストの重量比は、一般的に約100:1から約1:100の間であり、肝ましくは約10:1から約1:10の間である。

本発明の組成物は、持続放出および/または快適さを提供する成分をさらに含む得る。このような成分は、高分子量のアニオン性親水性ポリマー、ゲル状多糖、および細かく分割した高物キャリア物質を含む。これらの成分は、1990年3月27日に発行された米国特許第4,911,920号およびヨーロッパ特許出願第507 224 A1号(1992年10月7日公開)でさらに詳細に議論されている。この特許および特許出願の全内容は、参考として本明細書中に援用されている。

本発明で有用な高分子量のアニオン性炭酸塩ポリマーは、約50,000ダルトンと8,000,000ダルトンとの間の分子量を有する。このポリマーはカルボン酸官能基を有することを特徴とし、好ましくは官能基あたり2〜7個の炭素原子を含む。原料用ポリマーコロイド分散の調製の間に形成するゲルは、約1,000センチポイズと約300,000センチポイズ(cps)との間の粘度を有する。適切なポリマーはカルボキシビニルポリマー、好ましくはいわゆるカルボマー(Carbomer)、例えばCarbopol®(B.F. Goodrich Co., Cleveland, Ohio)である。特に好ましくはCarbopol®34および940である。このようなポリマーは、典型的には、組成物の所望の粘度に依存して、約0.05wt%と約8.0wt%との間の量で用いる。注入可能な(pourable)液体組成物は、一般的に約0.05wt%と約2.0wt%との間の量のポリマーを含む。

ピン(isradipine)、リドフラジン、ミオフラジン、ニモジピン、ニフェジピン、R-56885、およびR-58735である。

本発明において有用な10P下降化合物は、全ての薬性知られたる10P下降化合物を包含し、脂質薬(例えば、ピコカルピン、カルパコール、およびアセチルコリンエステラーゼインヒター);交感神経作用薬(例えば、エピネフリン、ジピバリルエピネフリン(dipivalylepinephrine)、およびパラミノクロニジン);β-ブロッカー(例えば、ベタキソロール、レボパノロール、およびチモロール);および炭酸脱水酵素インヒター(例えば、アセタゾラミド、メタゾラミド、およびエトクソゾラミド)を含む。好ましい10P下降化合物は:チモロール、ベタキソロール、レボパノロール、カルテオロール、ピコカルピン、カルパコール、NK927、NK507、AL04414、AL04623、AL04862、エピネフリン、ジピバリルエピネフリン、α-メチルジピバリルエピネフリン、アブラクロニジン、クロニジンである。

一般的には、約0.0001重量%と約10.0重量%(wt%)との間のカルシウムアンタゴニスト量および約0.00001wt%と約10.0wt%との間の血圧下降化合物量である。約0.001wt%と約5.0wt%との間のカルシウムアンタゴニスト量を用いるのが好ましく、そして約0.01wt%と約2.5wt%との間の量を用いるのが特に好ましい。約0.001wt%と約5.0wt%との間の10P下降化合物量が好ましく、そして約0.01wt%と約2.5wt%との間の量が特に好ましい。10P下降化合物に対するカルシウムアンタゴ

本明細書中で用いる用語「細かく分割した薬物キャリア物質」(または「DCS」)は、薬物分子と選択的に吸着または結合し得る、細かく分割した固体、コロイド粒子、または可溶性ポリマーおよび/または高分子電解質を意味する。DCSの例は：煅焼化したシリカ、シリケート、およびベントナイトのような細かく分割したシリカ；本来、アニオン性、カチオン性、またはノニオン性であり得るイオン交換樹脂；およびアルギン酸、ペクチン、可溶性カラゲナン、Carbopol®、およびポリスチレンスルホン酸のような可溶性ポリマーであるが、これらに限定しない。一般的に、DCS成分は約0.05wt%から約10.0wt%の範囲のレベルで用いられる。DCS粒子については、平均粒子サイズの直径は1ミクロンから20ミクロンの範囲である。DCSの量およびその特徴(例えば、架橋の量、粒子サイズ)を、選択した薬物に所望の時間一放出特性を生じるために変え得る。

好ましいDCSはイオン交換樹脂である。クロマトグラフィーに用いられるいくつかの樹脂は、本発明の組成物中に重物を結合させるのに理想的なDCSを作製する。このような樹脂は、例えば、Rohm&Bass (Philadelphia, Pennsylvania)からAmberlite<sup>®</sup>という名称で、そしてDow Chemical Co. (Midland, Michigan)からDowex<sup>®</sup>という名称で容易に入手可能である。市販型の樹脂の平均粒子サイズは、約40ミクロンから150ミクロンである。樹脂の粒子サイズは重要なもので、このような市販の粒子は公知の技術に従って、ボールミルにかけることにより、

最も好適には約1.0ミクロンから25ミクロンの範囲の粒子サイズに縮小される。得られた球状粒子の少なくとも95%が20ミクロンより小さい直径を有さなければならない。イオン交換樹脂は、典型的には約0.05wt%と約10.0wt%との間の量で存在し、約1ミクロンと約20ミクロンとの間の平均粒子サイズの直径を有する。

上記の主要成分に加えて、本発明の抗緑内障組成物は、抗菌保存剤および強度剤のような種々の処方成分をさらに含む。適切な抗菌保存剤の例には、塩化ベンザルコニウム、チメロサル、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデト酸二ナトリウム、ソルビン酸、Onasep<sup>®</sup>、および当業界に等しく周知の他の薬剤を含む。このような保存剤を用いる場合は、典型的には約0.001wt%と約1.0wt%との間の量で用いる。処方物の強度またはモル浸透圧を調整するのに用い得る適切な薬剤の例には、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、デキストロース、グリセリン、およびプロピレングリコールを含む。このような薬剤を用いる場合は、典型的には約0.1wt%と約10.0wt%との間の量で用いる。

当業者により明らかなように、この組成物は、溶液、懸濁液、乳剤、ゲル、および浸食性の固形の眼挿入物を含む眼局所の迅速に達した種々の投与剤型に処方され得る。この組成物は、好ましくは水性であり、3.5から8.0の間のpH、および280から320ミリオスモル/キログラム(mOsm/kg)の間のモル浸

透圧値度を有する。

本発明の組成物はまた、実質的に非水性の液体、実質的に非水性の半固体組成物、および固体の組成物またはデバイスのような非水性処方物を含む。第一のクラスである実質的に非水性の液体は、1種以上の以下に示すものに溶解または懸濁されたカルシウムチャンネルアンタゴニストと10P下降化合物との組合せ(「薬物組合せ」)を含む：液体ワセリン、コーン油、ヒマシ油、ゴマ油、およびラッカセイ油のような植物油および鉱油類；通常食品および化粧品に用いられるカプリン酸/カプリル酸トリグリセリドのようなトリグリセリド類；液状ラノリンおよびラノリン誘導体類；およびパーフルオロ炭化水素類。第二のクラスである半固体組成物は、1種以上の以下に示すものに溶解または懸濁した薬物組合せを含む：白色、黄色、赤色などのような種々のタイプのワセリン；ラノリンおよびラノリン誘導体類；Plastibase<sup>®</sup>のような炭化水素ベースを有するゲル化鉱油；ワセリンとカルボン酸エチレンとの混合物類；ステアリン酸ポリオキシル40およびポリエチレングリコールのような界面活性剤とポリグリコールとを組合せたワセリン。

第三のクラスである固体の組成物またはデバイスは、Alza型拡散または浸透圧制御のポリマー膜のような膜の結膜囊中に挿入し、その後取り除く非浸食性デバイス；および、本来無水である水溶性のポリマーおよび樹脂(例えば、セルロース、ポリカルボン酸など)のような結膜囊から取り除くべきではな

い生物浸食性ポリマーを含む。特に好ましくは、米国特許第4,540,408号(Lloyd)および米国特許第4,720,013号(Bondira)に記載および評述された生物浸食性の挿入物であり、ここで本発明の薬物組合せは本質的にポリビニルアルコールからなる非水性マトリックス中にせられる。これらの2つの特許の全内容は本明細書中に参考として援用される。

本発明はまた緑内障および他の眼疾患および異常を治療する方法に関する。この方法は、本発明の組成物の治療に有効な量を患者の罹患した眼に局所的に適用することを含む。投与の頻度および量は種々の臨床的因子に基づいて臨床医により決定される。この方法は、典型的には1から2回/日で罹患した眼に1滴または2滴(または同量の固体または半固体投与剤型)の局所適用を含む。

本発明は、特定の好ましい実施形態について参考として記載した；しかし、この趣旨または本質的な特徴から離れることなく、他の特定の型またはその変更で実施し得ることが理解されるべきである。従って、上記の実施形態は、すべての面で例示であり、限定するものではなく、発明の範囲は、上記の記載よりむしろ添付の請求の範囲により示されると考えられる。

補正書の写し(翻訳文)提出書(特許法第184条の8)

平成6年11月11日

#### 特許庁長官取

##### 1. 特許出願の表示

PCT/US93/04505

##### 2. 発明の名称

カルシウムアンタゴニストと已知の抗緑内障薬との組合せを含む眼局所用組成物

##### 3. 特許出願人

住所 アメリカ合衆国 テキサス 76134-2099、フォート ワース、サウス フリーウェイ 6201

名称 アルコン ラボラトリーズ、インコーポレイテッド

##### 4. 代理人

住所 〒540 大阪府大阪市中央区城見一丁目2番27号  
クリスタルタワー15階

氏名 (7828) 弁理士 山本 秀雄

電話(大阪) 06-949-3910

##### 5. 補正書の提出年月日

1994年6月2日

##### 6. 添付書類の目録

(1) 補正書の写し(翻訳文)

1通



カルシウムアンタゴニストと公知の抗緑内障薬との組合せを含む眼周用組成物

#### 発明の要旨

本発明は一般的に眼科学の分野に関する。特に、本発明は眼圧(IOP)を下降させる化合物と視野の欠損を予防または低減するカルシウムチャンネルアンタゴニストとの組合せを用いる緑内障の治療に関する。

緑内障の根拠となる原因は現在では分かっていないが、緑内障は、正常な視野の減少を伴う視神経への障害で特徴付けられる。潜在的な緑内障性の視野の欠損の1つの早期の警告の徴候はIOPの上昇である。実際、緑内障は歴史的に、重くおよび/または外科的に、上昇したIOPを下降させて治療してきた。米国特許出願第4981871号で、クラスIのカルシウムアンタゴニスト、好ましくはベラパミル、のIOPを下降させることによる緑内障の治療のための使用が記載されている。フランス特許出願第2585574号で、IOPを下降させて緑内障を治療するための1,4-ジヒドロピリジン類または3-アセトキシ-5-(2-ジメチルアミノエチル)-2,3-ジヒドロ-2-(4-メトキシフェニル)-1,5-ベンゾチアゼピン-4-オンを含む薬学的組成物を開示している。しかし、IOPの上昇の結果が必ずしも視野の欠損を引き起こすわけではない；さらに、視野の欠損は正常な範囲内と考えられるIOPのレベルで起こり得る。従って、IOP以外の因子が視野の欠損の発生の決定に役割を果たす。脈絡膜、網膜

および視神経線維への栄養血流を制限する微小循環障害もまた障害に含まれる。

#### 発明の要旨

本発明は、緑内障および高眼圧症の治療に有用な組成物を提供する。この組成物は、少なくとも1つのカルシウムチャンネルアンタゴニストと少なくとも1つのIOPを下降させる化合物との組合せを含む。この組合せは、視野の欠損を低減または予防すること、およびIOPを正常レベルに低下することに効果がある。さらに、IOPの低下は患者と医者との両方に患者の経過を追跡する簡易な手段を提供する。

(以下余白)

本発明の組成物はまた、実質的に非水性の液体、実質的に非水性の半固体組成物、および固体の組成物またはデバイスのような非水性処方物を含む。第一のクラスである実質的に非水性の液体は、1種以上の以下に示すものに溶解または懸濁されたカルシウムチャンネルアンタゴニストとIOP下降化合物との組合せ(「薬物組合せ」)を含む：液体ワセリン、コーン油、ヒマシ油、ゴマ油、およびラッカセイ油のような植物油および鉱油類；通常食品および化粧品に用いられるカプリン酸/カプリル酸トリグリセリドのようなトリグリセリド類；液体ラノリンおよびラノリン誘導体類；およびパーフルオロ炭化水素類。第二のクラスである半固体組成物は、1種以上の以下に示すものに溶解または懸濁した薬物組合せを含む：白色、黄色、赤色などのような種々のタイプのワセリン；ラノリンおよびラノリン誘導体類；Plastibase®のような炭化水素ベースを有するゲル化鉱油；ワセリンとカルボン酸エチレンとの混合物類；ステアリン酸ポリオキシシロ40およびポリエチレングリコールのような界面活性剤とポリグリコールとを組合せたワセリン。

第三のクラスである固体の組成物またはデバイスは、Alza型錠剤または浸透圧制御のポリマー膜のような膜の結膜囊中に挿入し、その後取り除く非侵食性デバイス；および、本来無水である水溶性のポリマーおよび樹脂(例えば、セルロース、ポリカルボン酸など)のような結膜囊から取り除くべきではない生物侵食性ポリマーを含む。特に好ましくは、米国特許第

4,340,408号(Lloyd)および米国特許第4,730,013号(Bondira)に記載および開示された生物侵食性の挿入物であり、ここで本発明の薬物組合せは本質的にポリビニルアルコールからなる非水性マトリックス中にのせられる。これらの2つの特許の全内容は本明細書中に参考として援用される。

本発明はまた緑内障および他の眼疾患および異常を治療する方法に関する。この方法は、本発明の組成物の治療に有効な量を患者の罹患した眼に局所的に適用することを含む。投与の頻度および量は種々の臨床的因子に基づいて臨床医により決定される。この方法は、典型的には1から2回/日で罹患した眼に1滴または2滴(または同量の固体または半固体投与剤)の局所適用を含む。

(以下余白)

特表平7-508030 (8)

請求の範囲

1. 微小器官の血管の支持体を増強するカルシウムアンタゴニストと収圧を下降させるまたは制御する化合物との原料的に有効な組合せを含む、経内服治療用の製剤所用組成物。

2. 請求項1に記載の組成物であって、前記カルシウムアンタゴニストの最終組成物濃度が0.0001wt%と10.0wt%との間であり、前記収圧を下降させる化合物の最終組成物濃度が0.0001wt%と10.0wt%との間である、組成物。

3. アニオン性の凝結液ポリマーをさらに含有する請求項1または2に記載の組成物であって、該アニオン性の凝結液ポリマーの最終組成物濃度が0.05wt%と8.0wt%との間である、組成物。

4. ゲル状多糖をさらに含有する請求項1または2に記載の組成物であって、該ゲル状多糖の最終組成物濃度が0.1wt%と3.0wt%との間である、組成物。

5. 細かく分割した薬物キャリア物質をさらに含有する請求項1、2、3、または4に記載の組成物であって、該細かく分割した薬物キャリア物質の最終組成物濃度が0.05wt%と10.0wt%との間である、組成物。

D 2803, F-0401, FCE 24285, FPL 82129, FR 48171, FRC 8411, FRQ 8653, GOE 5057, GOE 5584-A, GOE 93007, GYK 46544, HA 1004, HA 1077, HE-3-0348, HOE-168, Hoe 263, HP 408, KP 873, KT 362, KW 3049, LAS 30358, LAS 30359, LAS 30538, LAS-2077, LCB 2514, LU 49938, MCH 178, MCN 5691, MCN 6188, MCN 6497, MD 260782, MDL 143, MDL 12330A, MDL 16582A, MDL 72567, MPC 1304, MPC 2101, N 20778, NB 818, NC 1100, NCO 700, NH 2250, NH 2716, NKC 722, NP 252, NZ 103, OPC 13340, PF 244, PN 200-110, R 71811, Rec 15/2288, Rec 15/2375, RGH 2970, Ro 18-3981, Ro 40-5967, RS 93007, RU 43945, RWJ 22726, RWJ 26889, RWJ 26902, S 312-d, S12968, S11568, S 830327, SA 2572, SA 2995, SA 3212, SC 30552, SIM 6080, SKF 96365, SM 6588, SL 85.1016, SQ 31486, SQ 31765, SQ 31727, SQ 32321, SQ 32324, SQ 33351, SQ 33537, SR 33805, SUN 5647, SUN 8087, TR 2857, TR 2857, UK 51658, UK 52831, UK 55444, W 787, WAS 4208, WK 269, WY 27569, WY 44644, WY 44705, WY 46622, WY 47324, Y 19638, Y 208835, Y 22518, YC 114, YM 15430-1, YM 16151-4, YS 035, YS 161, DMH9, DHP 218, EG 1068, F-0401, FCE 24285, FPL 82129, FR 48171, FRC 8411, FRQ 8653, GOE 5057, GOE 5584-A, GOE 93007, GYK 46544, HA 1004, HA 1077, HE-3-0348, HOE-168, Hoe 263, HP 408, KP 873, KT 362, KW 3049, LAS 30358, LAS 30359, LAS 30538, LAS-2077, LCB 2514, LU 49938, MCH 178, MCN 5691, MCN 6188, MCN 6497, MD 260782, MDL 143, MDL 12330A, MDL 16582A, MDL 72567, MPC 1304, MPC 2101, N 20778, NB 818, NC 1100, NCO 700, NH 2250, NH 2716, NKC 722, NP 252, NZ 103, OPC 13340, PF 244, PN 200-110, R 71811, Rec 15/2288, Rec 15/2375, RGH 2970, Ro 18-3981, Ro 40-5967, RS 93007, RU 43945, RWJ 22726, RWJ 26889, RWJ 26902, S 312-d, S12968, S11568, S 830327, SA 2572, SA 2995, SA 3212, SC 30552, SIM 6080, SKF 96365, SM 6588, SL 85.1016, SQ 31486, SQ 31765, SQ 31727, SQ 32321, SQ 32324, SQ 33351, SQ 33537, SR 33805, SUN 5647, SUN 8087, TR 2857, TR 2857, UK 51658, UK 52831, UK 55444, W 787, WAS 4208, WK 269, WY 27569, WY 44644, WY 44705, WY 46622, WY 47324, Y 19638, Y 208835, Y 22518, YC 114, YM 15430-1, YM 16151-4, YS 035, YS 161, およびそれらの薬学的に受容可能な塩からなる群より選択される、組成物。

11. 請求項10に記載の組成物であって、前記カルシウムアンタゴニストが、プロメジル、ジルチアゼム、エモバミ

6. 請求項2、3、4、または5に記載の組成物であって、前記カルシウムアンタゴニストの最終組成物濃度が0.001wt%と5.0wt%との間である、組成物。

7. 請求項6に記載の組成物であって、前記カルシウムアンタゴニストの最終組成物濃度が0.01wt%と2.5wt%との間である、組成物。

8. 請求項2、3、4、または5に記載の組成物であって、前記収圧を下降させる化合物の最終組成物濃度が0.001wt%と5.0wt%との間である、組成物。

9. 請求項8に記載の組成物であって、前記収圧を下降させる化合物の最終組成物濃度が0.01wt%と2.5wt%との間である、組成物。

10. 請求項2、3、4、または5に記載の組成物であって、前記カルシウムアンタゴニストが以下からなる群より選択される、組成物：  
AE 0047, AHR 5380C, AHR 12234C, AHR 16303B, AHR 16462B, AJ 2815, AJ 3941, AQ-AH-206-Cl, AR 12-458, B 644-39, Bay-k-8527, Bay-k-8520, BBR 2160, BMY 20014, BMY 20064, BN 50149, BN 50175, BN 50384, BRL 3287A, CD 348, CERM 11856, CGP 22442, CGP 26797, CGP 26892, CGP 26727, CGP 32413, CGS 19755, CI 951, CNS 2103, COR 28-22, COR-2707C, COR 3752C, CRE 202, CRE 204, CRE 1005, CS 905, CV 159,

ル、フェロジピン、フルナリジン、イスラジピン、リドフラジン、ミオフラジン、ニモジピン、ニフェジピン、R-56865、R-58735、およびそれらの薬学的に受容可能な塩からなる群より選択される、組成物。

12. 請求項2、3、4、または5に記載の組成物であって、前記収圧を下降させる化合物が、縮血管、交感神経作用薬、β-ブロッカー、および炭酸脱水酵素インヒビターからなる群より選択される、組成物。

13. 請求項12に記載の組成物であって、前記収圧を下降させる化合物が、ベタキソロール、レボプロロール、チモロール、ピロカルピン、カルパコール、カルテオロール、アセチルコリンエステラーゼインヒビター、エビネフリン、ジピバリンエビネフリン、α-メチルジピバリンエビネフリン、クロニジン、パラアミノクロニジン、アセタゾラミド、メタゾラミド、エトクスゾラミド、NK827、NK507、AL04414、AL04823、およびAL04862からなる群より選択される、組成物。

14. 請求項13に記載の組成物であって、前記収圧を下降させる化合物が、チモロール、ベタキソロール、レボプロロール、カルテオロール、ピロカルピン、カルパコール、NK827、NK507、AL04414、AL04823、AL04862、エビネフリン、ジピバリンエビネフリン、α-メチルジピバリンエビネフリン、



アブラクロニジン、クロニジンからなる群より選抜される、組成物。

15. 級内降圧剤用の、カルシウムアンタゴニストと阻圧を  
 下降させる化合物との組合せを含む薬学的組成物の使用であ  
 って、該組成物が約0.0001wt%と約10.0wt%との間のカルシ  
 ウムアンタゴニスト、および約0.00001wt%と約10.0wt%との  
 間の阻圧を下降させる化合物を含む、使用。

18. 請求項15に記載の使用であって、前記組成物が約0.05wt%と約8.0wt%との間のアニオン性振粘液ポリマーをさらに含有する、使用。

17. 請求項15に記載の使用であって、前記組成物が約0.1wt%と約3.0wt%との間のゲル状多糖をさらに含有する、使用。

18. 請求項15、16、または17に記載の使用であって、荷記組成物が約0.05wt%と10.0wt%との間の細かく分割した異物キャリア物質をさらに含有する、使用。

## 國際調查報告

PCT/US 93/04305

<b>A CLAIMANT OF BLACK MATTHER</b> (if several claimants, specify type, address, etc.) Address to International Patent Commission (IPC) or to the International Commission for Int.Cl. 5 A61K45/06; A61K31/275; A61K31/44; A61K47/38 A61K45/06; A61K47/32; A61K47/38		International Application No. <b>73/00025</b> <b>73/00025</b>
<b>IL FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Search <sup>1</sup>		
Classified System	Classification Date into	
Int.Cl. 5	A61K	
Documentation searched also had Minimum Documentation in the form that such documents are included in the Field Search <sup>2</sup>		
IL DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>3</sup>		
Category <sup>4</sup>	Contents of Document, if not available, brief description, of the relevant portions of	Document to Give Weight
X, Y	US, A 4 981 871 (N.O. ABELSON) 1 January 1971 see the whole document	1-18
X, Y	FR, A 2 585 574 (J. CORSIERE) 6 February 1967 see the whole document	1-18
X, Y	FR, A 2 593 395 (J. CORSIERE) 11 July 1967 see the whole document	1-18
X	EP, A 0 194 178 (SYNTHELABO) 19 September 1978 see page 2, line 7-11; claims	1, 2, 6-14
-/-		
<sup>1</sup> Special categories of cited documents are: <sup>2</sup> Abstracts containing the ground upon which the claim is not considered to be in general accordance with the state of the art <sup>3</sup> Author documents not published or not after the International Publication Date <sup>4</sup> Documents which may contain features or portions eligible to be taken into account in the prior art search, even if limited number or rather limited interest has been found <sup>5</sup> Documents submitted to the IPC for examination, but withdrawn or after prior <sup>6</sup> Documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
<sup>7</sup> International Classification of the International Filing Date <sup>8</sup> Date of Publication of the International Filing Date <sup>9</sup> Date of Publication of the International Filing Date <sup>10</sup> Date of Publication of the International Filing Date		
<b>IPC CLASSIFICATION</b> Date of Meeting of the International Patent Commission		
04 AUGUST 1993		
International Patent Commission		
ORVILLE PATENT OFFICE		
Signature of International Patent Commission		
ORVILLE PATENT OFFICE		

From PETASOL-48 found on February 1981

## 國際調查報告

International application No.  
PCT/US 93/04505

Case 1: Chloroform where certain claims were found unsearchable at Commission of Item 1 of first sheet [PLT/US 93/04303]

The international search report has been completed in respect of certain claims under sub A (1)(ii) for the following reasons:

- ☒ **Claim 1 to 10**  
Because they relate to subject matter not assumed to be relevant by the Authority, namely:  
Remark: Although claims 15-18 are directed to a method of treatment of the human or animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compositions.
- ☒ **Claims 19 and 20**  
Because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements in such a way as to make the international search due to current law, specifically:  
Please see following page ...
- ☐ **Claims 21 to 24**  
Because they are dependent claims and for not in accord in accordance with the second and third paragraphs of Rule 6.5(1)

Box 11: Chloroform where many of the claims are lacking (Commission of Item 2 of first sheet)

The international searching Authority found suitable amendments to the international application, as follows:

- ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, the international search report covers all acceptable claims.
- ☐ As all acceptable claims could be searched without effect paying an additional fee, the Authority did not require payment of any additional fee.
- ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, the international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims 1 to 10.
- ☐ As required additional search fees were timely paid by the applicant, consequently, the international search report is valid as to the additional first document in the event of a withdrawal by the applicant.

Remarks to be printed:

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's payment.

☐ No payment accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA.210 (Continuation of Part three (1)) (July 1977)

<small>OR DOCUMENT IS CONTAINED IN THE SHEET</small> <small>Continued</small>		<small>REPRODUCED FROM THE SECOND SHEET</small> <small>Continued</small>	<small>Continued</small>
<small>Category</small>	<small>Number of documents, their numbers, their appropriate, if not indicated previously</small>	<small>Number of sheets</small>	<small>Number of sheets</small>
Y	EP.A.O 429 732 (ALCON LABORATORIES, INC.) 5 June 1991 cited in the application see claims	1-18	
P,V	EP.A.O 507 824 (ALCON LABORATORIES, INC.) 7 October 1992 cited in the application see claims	1-18	
Y	BERSON, R. (ED.). 'THE MERCK MANUAL OF DIAGNOSIS AND THERAPY'. 15TH EDITION. 1987. MERCK SHARP & DOHME RESEARCH LABORATORIES. KENNY, N.J., USA see table 224-1 (pages 2236 and 2237)	1-18	

Price: \$75 (includes shipping, taxes, and handling)

FURTHER INFORMATION CONTAINED FROM PCTISA/230

## 2. Obscurities, inconsistencies,....

In absence of specific pharmacological examples and in view of the large number of compounds encompassed by the expressions in claims 1, 2 and 32 and mentioned in claims 10, 11, 13 and 14, the search had to be limited, in principle, to the general concepts and to the compounds which, according to the general knowledge, are considered most representative (see PCT, Art. 6; Guidelines for Examination in the European Patent Office, Part B, Chapter II.7 last sentence and Chapter III.3.7).

This report does not contain the patent (family) numbers relating to the present documents cited in the above-mentioned international search report. The numbers are as mentioned in the European Patent Office (EPO) file as The European Patent Office is in no way liable for these numbers which are merely given for the purpose of information. 04/08/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
US-A-4981671	01-01-91	WO-A- 9207563	14-05-92
FR-A-2585574	06-02-87	None	
FR-A-2593395	31-07-87	None	
FR-A-0194178	10-09-86	FR-A- 2577832 29-08-86 AU-A- 5402285 04-09-86 JP-A- 61260917 05-09-86	
EP-A-0429732	05-06-91	US-A- 4911920 27-01-90 AU-B- 621692 19-03-92 AU-A- 6576349 01-08-91	
EP-A-0507224	07-10-92	AU-A- 1386392 01-10-92 US-A- 5212162 19-05-93	

For more details about this search see Official Journal of the European Patent Office, No. 02/93